

## NBCA(N-Butyl-2-Cyanoacrylate)-iodized oil混合液による動脈塞栓効果の基礎的検討

著者	高澤 千晶
号	80
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第2851号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/62214">http://hdl.handle.net/10097/62214</a>

氏 名 <sup>たかさわ</sup> 高澤 <sup>ちあき</sup> 千晶

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学位授与年月日 平成 23 年 3 月 25 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 1 項

研 究 科 専 攻 東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医学科専攻

学 位 論 文 題 目 NBCA (N-Butyl-2-Cyanoacrylate)-iodized oil  
混合液による動脈塞栓効果の基礎的検討

論文審査委員 主査 教授 高橋 昭喜

教授 (特命) 佐藤 成 教授 鈴木 貴

## 論 文 内 容 要 旨

### 背景

NBCA (N-Butyl-2-Cyanoacrylate ; Histoacryl : 以下 NBCA と記す。)は陰イオンと反応し重合する性質から、液状永久塞栓物質として、TAE (Transcatheter arterial embolization : 経カテーテル的動脈塞栓術) に使用される。外傷例や DIC (disseminated intravascular coagulation : 播種性血管内凝固症候群) 併発症例では凝固能が低下していることが多く、コイルやゼラチンスポンジでは塞栓効果が不十分となることがよくある。しかし、NBCA の塞栓機序は患者の凝固能に依存しないため、凝固能低下症例でも高い塞栓効果が得られる。

TAE の際、NBCA は 1:1~1:9 の比率で iodized oil (Lipiodol : 以下 Lipiodol と記す。)と混合し使用される。その理由として、一般に以下の 2 点が言われている。1 点目は、塞栓物質を X 線透視下で視認可能にすることである。NBCA は X 線透過性であり、Lipiodol を混ぜることで、X 線透視下に塞栓物質注入の状態が認識できる。2 点目は、NBCA 濃度を变化させ塞栓物質の重合時間を調節し、塞栓対象血管まで塞栓物質を到達させることである。

臨床的には、症例の血管解剖学的特徴により塞栓物質注入カテーテル先端から塞栓標的部位までの距離が異なる。また、塞栓物質の注入後の動態が塞栓の技術的・臨床的成功に大きく関わる。しかし、NBCA-Lipiodol 混合比と塞栓物質の注入後の動態がどのような関係にあるかについては十分な検討がなされていない。このため、臨床的には NBCA-LIP 混合比は TAE 術者により経験的に決められているのが現状である。

### 目的

この研究の目的は、NBCA-LIP 混合液の特性を明らかにし、臨床での TAE の際、最適な NBCA-LIP 混合比を決定するための基礎的データを得ることである。そのために、この研究では、NBCA-LIP 混合比による NBCA-LIP 混合液の特性、動脈塞栓効果の違いを定量的に評価した。

### 方法

#### I. in vitro

- ① NBCA-LIP の粘度・・・9 種類の混合比 (NBCA : Lipiodol = 1:1~1:9) の NBCA-LIP の粘度を測定した。
- ② NBCA-LIP の拡散能・・・NBCA-LIP と血液の重合物の拡散能の指標として、ビーグル犬全血と上記 9 種類の NBCA 濃度の NBCA-LIP を重合させ、重合物の面積を計測した。
- ③ NBCA-LIP の重合時間・・・ビーグル犬全血に上記 9 種類の NBCA-LIP を滴下し、重合の様子を撮影した。重合物の形態変化の停止を重合の完了とし、NBCA 滴下から重合完了までの時間を重合時間とし

て記録した。

## II. in vivo

### ① TAE

計 12 頭のビーグル成犬を使用した。3 種類の混合比 (1:1、1:3、1:9) の NBCA-LIP で各混合比毎 8 腎に対し、腎動脈腹側枝もしくは背側枝の選択的塞栓を行った。

### ② CT- Volumetry

塞栓直後に摘出した腎臓の CT-volumetry を行い、塞栓血管床を定量的に評価した。

### ③ 塞栓血管の組織学的評価

以下の 2 項目にて NBCA-LIP の遠位側への到達度を評価した。

評価項目 (1) 内腔に塞栓物質を認める動脈の最小短径を計測。

評価項目 (2) 内腔に塞栓物質を認める短径 40  $\mu$ m 以下の動脈の本数を数えた。

## 結果

### I. in vitro

NBCA-LIP の粘度は NBCA 濃度が低下するにつれ、指数関数的に増加した。NBCA-LIP の重合時間は、NBCA 濃度が低下するにつれて延長する傾向にあった。NBCA-LIP の拡散能は NBCA 濃度が低下するにつれ、上昇した。

### II. in vivo

CT- Volumetry にて算出した塞栓血管床は、NBCA 濃度が低いほど大きい傾向にあった。評価項目 (1)、(2) では、NBCA の濃度が低いほど、細径の動脈まで塞栓され、塞栓物質の末梢への分布が広い傾向にあった。

## 結論

NBCA を用いた動脈塞栓術において、NBCA-LIP 混合液は 1:1~1:9 の範囲では、NBCA 濃度が低下するほど遠位の動脈まで広範囲に塞栓物質を認めた。In vitro の測定結果から明らかとなった NBCA-LIP 混合液の特性と併せて考察すると、NBCA-LIP 混合液の末梢到達度には粘度よりも重合時間の影響が強いと推測された。

本研究では、NBCA-LIP 混合比と動脈塞栓効果の関係を基礎実験、動物実験にて初めて明らかにした。この結果は臨床における動脈塞栓術の成功率向上に大きく寄与するものと考ええる。

## 審査結果の要旨

博士論文題名

NBCA (N-Butyl-2-Cyanoacrylate)-iodized oil 混合液による動脈塞栓効果の基礎的検討.....

所属専攻・分野名 ..... 医科学専攻・内科病態学講座量子診断学分野.....

学籍番号 ..... 氏名 ..... 高澤 千晶.....

NBCA (N-Butyl-2-Cyanoacrylate; Histoacryl: 以下 NBCA と記す。) は液状永久塞栓物質であり、iodized oil (Lipiodol: 以下 Lip と記す。) と混合して TAE (Transcatheter arterial embolization: 経カテーテル的動脈塞栓術) に使用される。この際、NBCA-Lip 混合比と塞栓効果の関係については十分な検討がなされておらず、その混合比は TAE 術者により経験的に決められているのが現状である。この研究の目的は、NBCA-LIP 混合液の特性を明らかにし、臨床での TAE の際、最適な NBCA-Lip 混合比を決定するための基礎的データを得ることである。

この研究では、NBCA-LIP 混合比による NBCA-LIP 混合液の特性、動脈塞栓効果の違いを定量的に評価した。*in vitro* では、混合比 1:1～1:9 の 9 種類の NBCA-Lip を用い混合液の粘度、重合時間、拡散能を評価した。*in vivo* では 12 頭のビーグル成犬を使用し、3 種類の混合比 (1:1、1:3、1:9) の NBCA-Lip で各混合比毎 8 腎に対し、腎動脈腹側枝もしくは背側枝の選択的塞栓を行った。塞栓効果の評価として塞栓直後に摘出した腎臓の CT-volumetry を行い、塞栓血管床を定量的に評価した。さらに病理組織にて塞栓物質の末梢到達度を評価した。

NBCA 濃度が低下するにつれ、NBCA-Lip の粘度は増加、重合時間は延長、拡散能は上昇した。塞栓血管床は、NBCA 濃度が低いほど大きい傾向にあった。病理組織にて、NBCA の濃度が低いほど、細径の動脈まで塞栓され、塞栓物質の末梢への分布が広いという結果が得られた。*In vitro* の測定結果から明らかとなった NBCA-LIP 混合液の特性と併せて考察すると、NBCA-LIP 混合液の末梢到達度には粘度よりも重合時間の影響が強いと推測された。

本研究では、NBCA-LIP 混合比と動脈塞栓効果の関係を基礎実験、動物実験にて初めて明らかにした。この研究において NBCA-Lip の混合比による動脈塞栓効果の違いを証明したことは臨床的に非常に意義のある事である。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。